Aus der Inneren Abteilung
des Diakonen-Krankenhauses Duisburg.
Chefarzt: Prof. Dr. Wilh. Hildebrandt.

Zur Frage der Synthalin-behandlung des Diabetes mellitus.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen medizinischen Fakultät
der
Rhein. Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt
von
Otto Dehler
aus
Rossenbach Kr. Waldbröl.

Bonn 1929
Paul Kubens, Buchdruckerei, Blücherstraße 19.

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät Bonn.

Referent: Prof. Dr. C. Hirsch.

Von grundlegender Bedeutung für die Frage der Aetiologie des Diabetes mellitus waren die Versuche Merings und Minlowskis mit pankreasexstierpierten Hunden im Jahre 1889. Die beiden Forscher konnten den Nachweis erbringen, dass die Bauchspeicheldrüse bei Entstehung der Zuckerharnruhr eine entscheidende Rolle spielt. Wenige Jahre später wurde die Auffassung vertreten, dass die Langerhans'schen Inseln mit den für den Kohlehydratstoffwechsel wichtigen endokrinen Funktionen betraut sind. Diese Lehre errang den endgültigen Sieg durch die Darstellung des Insulins, die im Jahre 1923 den beiden Kanadieren Banting und Best gelang.

Die Einführung des Insulins in die Behandlung der Zuckerkrankheit war ein wesentlicher Fortschritt. Hatte bisher die diätetische Therapie das Feld beherrscht, so war jetzt die Möglichkeit einer Substitutionsbehandlung gegeben. Namentlich in den Fällen, wo man bisher, wie im diabetischen Koma, der Situation in der Regel machtlos gegenüberstand, feierte das Insulin seine Triumphe. Von den Fällen vitaler Indikation abgesehen ist nach Petrén eine Indikation zur Anwendung des Insulins dann gegeben:

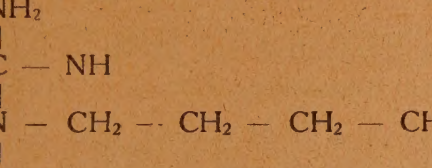
1. Wenn strenge Diät nicht zu normalem Blutzuckerspiegel führt.
2. Wenn nach Erreichung normalen Blutzuckers der Patient nicht solche Zulagen zur Diät ertragen kann, dass er dabei arbeitsfähig wird.

Die Insulinbehandlung hat trotz grosser Erfolge auch ihre Schattenseiten. Muss sie für längere Zeit durchgeführt werden, so ist sie erstens eine kostspielige Sache, vor allen Dingen ruft die Applikationsweise auf die Dauer die Abneigung des Patienten hervor. Des Mittel kann bekanntlich nur in Form der Injektion seine Wirkung entfalten. Es wurden die mannigfachsten Versuche gemacht, das Insulin dem Körper auf andere Weise zuzuführen. Von den Entdeckern wurde bereits die orale Anwendung als erfolglos erkannt, da das Insulin von den Magen- und Darmfermenten zerstört wird. Die perorale Anwendung nach B. Mende, Wittgenstein und Wolffen vermochte sich nicht einzubürgern. Auch die Inhalation des Insulins nach Heubner, de Yongh — Laquer und Gänsslen erwies sich als viel zu umständlich und wenig erfolgreich. Endlich wurde von amerikanischen Klinikern die rektale Applikation versucht und in Deutschland weiter ausgebaut durch gleichzeitigen Zusatz von Substanzen, die die Darmfermente in ihrer zerstörenden Eigenschaft auf Insulin hemmen (Deusch) [3]). Aber auch diese Methode konnte sich nicht behaupten.

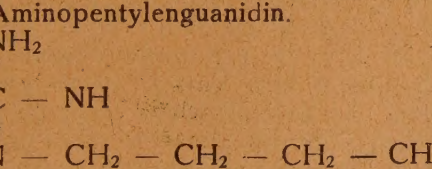
So war seit Jahren das Streben vieler Forscher darauf gerichtet, ein Mittel zu finden, das in der Wirkung dem Insulin ähnlich, sich auf oralem Wege verabfolgen liesse. Eine Anzahl von längst bekannten Hausmitteln wurde chemisch näher untersucht und ihre biologische Wirkung geprüft. So gelang es Kaufmann [4]) die insulinartige Wirkung einiger Pflanzenextrakte nachzuweisen, so bei Folia Myrthilli, Cortex seminis phaseoli (Bohnensamenschalen) und Cortex seminis querci. Namentlich mit Bohnenschalentee konnte in den meisten Fällen eine, wenn auch mässige Besserung der Toleranz und der Zuckerausscheidung erzielt werden. — Als einen grossen Fort-

schritt begrüsste man daher die von Frank und seinen Mitarbeitern auf der Naturforscherversammlung in Düsseldorf mitgeteilte Entdeckung eines synthetisch hergestellten Antidiabeticums von insulinartiger Wirkung, das auch bei peroraler Verabreichung seine volle Wirksamkeit entfalte. Dieses Mittel erhielt den Namen »Synthalin«.

Das Synthalin ist ein Derivat des Guanidins. Als Ausgangspunkt für eine Reihe von Versuchen diente das Agmatin, das von Kossel im Heringssperma entdeckt wurde und von dem bekannt war, dass es eine gewisse blutzuckersenkende Eigenschaft besitzt. Auf Anregung von Frank fand der Chemiker Myron Heyn eine vereinfachte Darstellungsmethode des Agmatins, dessen chemische Struktur dem Aminobutylenguanidin entspricht.



Wirkungsvoller in Bezug auf die Senkung des Blutzuckers war das nächste alkylierte Derivat, das Aminopentylenguanidin.



Durch weitere Veränderungen im Molekül fanden die Forscher das Synthalin, ein Dekamethylendiguanidin, das folgende Strukturformel besitzt:

$HCl - NH_2 - C = (NH) - NH - (CH_2)_{10} - NH - C = (NH) - NH_2 - HCl$

Dieses Präparat übertraf alle anderen hinsichtlich seiner biologischen Wirkung. Nach den Mitteilungen der Autoren ist es hundertmal wirksamer als die Muttersubstanz. Verabfolgt man einem hungernden Kaninchen 3 mg des Mittels pro kg Körpergewicht, so tritt der hypoglykaemische Sypmtomenkomplex auf, der sich durch Traubenzuckergaben wieder beheben lässt.

Ein Vorteil des neuen Heilmittels ist, wie bereits erwähnt, seine Eigenschaft, bei peroraler Verabreichung dieselbe volle Wirksamkeit zu entfalten wie bei subkutaner Applikation. Damit schien der Erfolg erreicht, der aller auf das Insulin verwandten Mühe in dieser Hinsicht versagt geblieben war.

Wirkung des Synthalins auf Harn- und Blutzucker.

Alle Autoren stimmen darin überein, dass eine bestehende Glykosurie beseitigt oder wenigstens vermindert werden kann. Vielfach wird der Erfolg erst in der zweiten Woche offensichtlich. Im grossen und ganzen haben sich die Veröffentlichungen der Entdecker bestätigt, wonach ca. 40 bis 50 gr (nach anderen Untersuchern 20 bis 45 gr) ausgeschiedener Harnzucker durch Synthalin zum Verschwinden gebracht werden können. Es sind allerdings schon bald Stimmen laut geworden, die das Verschwinden der Glykosurie einer durch Synthalin verursachten Nierendichtung zuschreiben wollen. Ueber den Angriffspunkt des Mittels herrscht noch wenig Klarkeit. Das Synthalin ist jedenfalls kein substituierendes Hormon wie das Insulin. Nach einigen Autoren haben wir so-

gar einen toxisch wirkenden Körper vor uns. So spricht Bertram die Vermutung aus, dass diese synthetisch hergestellten Mittel nur auf dem Wege über den Vagus das Pankreas zu einer Mehrausschüttung von Insulin veranlassen. Nach dieser Auffassung würden die letzten Reservekräfte des geschädigten Organes verbraucht und dadurch eine Erschöpfung aber keine Schonung bewirkt. Es wird noch zur Stütze dieser Annahme erwähnt, dass angeblich Basedowkranke, also Sympathikotoniker das Mittel relativ gut vertragen.

Welchen Einfluss hat nun das Synthalin auf den Blutzuckerspiegel? Es ist das Verdienst Petréns, nachdrücklich darauf hingewiesen zu haben, dass zur Beurteilung des einzelnen Falles dem Blutzuckerwert die entscheidende Rolle zukommt. Seine Kenntnis ist in der Hand des Arztes das zuverlässigste Mittel, das ihm als Richtschnur seines Handelns dienen kann. Welche Bedeutung die Blutzuckerbestimmung für die Prognose der Erkrankung hat, geht aus einer Statistik hervor, die aus der Klinik in Lund stammt.

Blutzucker bei der Aufnahme in die Klinik	Zahl der Fälle	Leben	An Diabetes gestorb.	Prozentsatz der an Diab. Gestorb.
0,11 — 0,13 0/0	8	8	—	—
0,14 — 0,17 0/0	13	7	6	46,1 0/0
0,18 — 0,22 0/0	29	8	21	72,4 0/0
0,23 — 0,27 0/0	28	7	21	75,0 0/0
0,28 — 0,40 0/0	43	—	43	100,0 0/0

Nach Stahl [8])ist besonders auch bei der Synthalintherapie eine dauernde Blutzuckerkontrolle unerlässlich, weil im Anschluss an Insulin verabfolgtes Synthalin zuweilen den Blutzucker ansteigen liess, ohne

dass eine entsprechende Glykosurie nachzuweisen gewesen wäre. Aehnliche Feststellungen hinsichtlich dieser unterschiedlichen Wirkung auf Blut- und Harnzucker machten Jansen und Baur [9]), Richter, Morawitz, Klemperer, Jocobi und Brüll. Wenn man sich also auf die Harnuntersuchung allein beschränken würde, so könnte nur zu leicht eine Verschleierung des Krankheitsbildes eintreten. Die Bedeutung der Blutzuckerbestimmung tritt noch offenkundiger in die Erscheinung, wenn, wie aus Mitteilungen in der Literatur hervorgeht, in mehreren Fällen von höchstem Blutzuckerspiegel (1400 mg 0/0) der Prozentsatz des Harns an Zucker sehr gering war (1,3 0/0). (Stahl [8])

Experimentelle Nachprüfungen der Synthalinwirkung auf den Blutzucker durch Arndt — Müller — Schemann[10]) ergaben bei einer Dosis von 1-2 mg pro kg Kaninchen kaum eine Wirkung, bei Gaben von 5-6 mg zeigte sich konstant eine Blutzuckersenkung um 30 bis 50 0/0. Dabei trat der Effekt meist erst 5 bis 6 Stunden nach der Synthalingabe zutage. Auffällig war die Erscheinung, dass in der ersten Stunde die bereits erwähnte Erhöhung des Blutzuckerspiegels sich zeigte, was die Untersucher als Folge einer stärkeren Glykogenausschüttung aus der Leber erklären und als »paradoxe Reaktion« bezeichnen. Besonders ungünstig nach dieser Richtung sind die Erfahrungen bei diabetischen Kindern. So fanden Priesel und Wagner eine Erhöhung des Blutzuckers von 0,133 auf 0,22 0/0 nach Verabreichung von 2 mal 20 mg S. innerhalb von 2 Tagen. Was den Eintritt der Wirkung betrifft, so ergaben Versuche am diabetischen Menschen nach H. Strauss schon 1 bis 1½ Stunden nach der Verabreichung eine deutlich senkende Wirkung; wir selbst beobachteten eine solche 2½ Stunden nach Zuführung des Mittels. Fischer[11]) fand im Tierversuch eine Senkung erst nach 7 Stunden, hypogly-

kaemische Werte nach 10 Stunden. Wenn somit einerseits die blutzuckersenkende Fähigkeit des Synthalins über jeden Zweifel erhaben ist, so wird andererseits die Erreichung einer Normoglykaemie von verschiedenen Forschern in Abrede gestellt, namentlich Umber,[12]) Curschmann u. a. konnten eine solche niemals erzielen.

Vergleicht man damit die Wirkung des Insulins, so lässt sich sagen, dass beim Synthalin der Effekt viel später eintritt und im ganzen viel uneinheitlicher erfolgt. Besonders der bei schwerem Diabetes in zahlreichen Fällen nachgewiesene primäre Anstieg des Blutzuckerspiegels unter Synthalin steht in scharfem Gegensatz zu den Erfahrungen der Insulintherapie. Dagegen ist die Dauer der Synthalinwirkung beträchtlich länger, denn sie hält durchschnittlich 24 bis 36 Stunden an. Auf Grund dieser Tatsache ist es möglich, Pausen während der Behandlung einzuschalten, ohne dass eine erneute Glykosurie zu befürchten wäre.

Fragen wir uns nun, welchen Einfluss das Synthalin auf die Azidose hat. Auch hier ist eine insulinähnliche Wirkungsweise insofern festgestellt, als die Azidosis häufig gleichzeitig mit dem Eintritt der Normoglykaemie bezw. dem ihr angenäherten Zustand verschwindet. Zuweilen macht sich schon der Erfolg geltend, bevor noch die Glykosurie beeinflusst wird. Eine Prüfung der NH_3 — Ausscheidung im Harn, des Indikators der Azidose, ergab unter Synthalinwirkung ein Herabsinken zu normalen Werten. Vergleichende Nachforschungen über die Beeinflussung des Glykogenstoffwechsels durch Insulin und Synthalin haben aber verschiedene Ergebnisse gezeitigt. Während einige Autoren eine weitgehende Uebereinstimmung beider Mittel nachzuweisen glauben, berichtet Staub von experimentellen Untersuchungen, worin er eine Verminderung des Glykogens der Leber-

zeilen um 50 0/0 beobachten konnte. Auch andere vergleichende Forschungen über den Wirkungsmechanismus beider Substanzen ergaben widersprechende Resultate. Lublin sah bei Prüfung des Gasstoffwechsels den respiratorischen Quotienten beim Diabetiker nach Synthalin ebenso wie nach Insulin bei Traubenzuckerzufuhr ansteigen als Ausdruck einer erhöhten Zuckerverbrennung. Demgegenüber fanden Jansen und Baur bei ihren Versuchen einen erhöhten Sauerstoffverbrauch bei einer Kohlensäureabgabe, die nicht in gleichem Masse steigt, also ein Sinken des respiratorischen Quotienten. Ein analoges Verhalten beider Substanzen wurde hinsichtlich der Wirkung auf die anorganische Phosphorsäure im Blute und die Phosphatausscheidung im Harne festgestellt. Dagegen wurde im Gegensatz zum Insulin im Verlaufe der Synthalintherapie in den seltesten Fällen eine Gewichtszunahme bemerkt. Umber konnte eine solche in 200 mit Synthalin behandelten Fällen beispielsweise nur dreimal beobachten. Alle Versuche einer mit Synthalin durchzuführenden Mastkur schlugen dementsprechend fehl, was sich allerdings mit einer im Verlaufe der Behandlung sehr häufig in die Erscheinung tretenden Verminderung der Appetenz erklären liesse.

Dosierung.

Das ursprüngliche Dosierungsschema, nach dem innerhalb 4 Tage 125 bis 150 mg Synthalin genommen wurde, hat sich in den meisten Fällen als zu hoch herausgestellt. Namentlich bei Diabetikern mit labilem Nervensystem und Organschäden (Leber, Niere) treten bei dieser Dosis bald unangenehme Nebenwirkungen auf. Es empfiehlt sich also nach dem Vorschlag von Ohly[13]) und wie wir selbst fanden, mit

geringeren Dosen, etwa 10 mg am ersten Tage der Kur, zu beginnen und dann unter Einschaltung von synthalinfreien Tagen die Dosis allmählig zu steigern, falls die Verträglichkeit es zulässt. Letztere ist ein sehr variabler Faktor und durchaus individuell. Wir verabfolgten in einem Falle monatelang ziemlich hohe Dosen (Frank'sches Schema), ohne dass sich irgendwelche störenden Erscheinungen bemerkbar gemacht hätten, während in einem anderen Falle bereits nach der ersten Gabe von 20 mg dyspeptische Beschwerden auftraten, die ein baldiges vollständiges Absetzen des Mittels erforderlich machten. In anderen Fällen wurde die ursprünglich angegebene Dosis pro die wesentlich überschritten. So berichten einige Autoren über eine Steigerung auf 100 mg Synthalin pro Tag, ohne dass von seiten der Patienten Beschwerden geäussert wurden. Das sind Ausnahmen. Nach einem Ausspruch Umbers ist der wunde Punkt der Synthalinbehandlung das Auftreten der toxischen

Nebenwirkungen.

Während die Erfinder den Prozentsatz der unangenehmen Begleiterscheinungen als verhältnismässig gering bezeichnen, lauten die Zahlen von vielen anderen Untersuchern weit ungünstiger. So wurden dyspeptische Erscheinungen angegeben von Mosler und Feuereisen[14]) in 20 0/0 der Fälle; Strauss, Jacobi und Brüll berechneten 33 0/0, Umber 50 0/0, Thill 60 0/0, Sandmeyer 90 0/0, Szczeklich sogar 100 0/0. »Es handelt sich um die bekannten gastro — intestinalen Reizerscheinungen, die in allen Abstufungen — von geringer Verminderung der Esslusst bis zum Ekel vor der Nahrungsaufnahme, von leichtem Unbehagen bis zu starker Uebelkeit und Erbrechen, von Magendruck bis zu krampfhaften Schmerzen im Epi-

gastrium, von imperativem Stuhldrang bis zu gehäuften Durchfällen — zur Beobachtung gelangen«, (E. Frank[15]) Es treten ausserdem mitunter Kopfschmerzen, Schwindel und Herzklopfen auf, auch pflegen sich bei längerer Behandlungsdauer seelische Verstimmungen und Unlustgefühle einzustellen. Wo diese Erscheinungen ausgelöst werden, lässt sich heute noch nicht mit Sicherheit sagen. Umber u. a. vermuten eine zentrale Entstehungsursache, während andere wenigstens zum Teil eine unmittelbare lokale Beeinflussung des Magendarmkanales annehmen.

Angesichts dieser Tatsachen, die der Anwendung des neuen Präparates von vornherein bestimmte Grenzen setzten, ist es begreiflich, dass eine Ausschaltung oder wenigstens eine Herabminderung der angeführten unerwünschten Nebenwirkungen mit den verschiedensten Mitteln erstrebt wurde. Adler und Morawitz[16]) wiesen als erste auf die Gallensäuren (Decholin, Degalol) als wirksame Gegenmittel hin. Umber empfahl Kalkgaben, ebenso Strauss und Abraham. Nothmann wandte mit Erfolg Monobromkampfer an, Karger das Gallophysin, Jacobi, Brüll und Stepp das Cholaktol, Nonnenbruch[17]) das Bilival und Grassheim endlich Pankreaspräparate. Wir kommen nun zu den

Schädigungen,

die dem Synthalin zur Last gelegt werden. Adler hat zum erstenmale auf die Möglichkeit einer Leberschädigung aufmerksam gemacht. Er fand eine vermehrte Urobilinogenausscheidung im Harn, die er in obigem Sinne deutete. Umber legt diesem Befunde keine Bedeutung bei, da von ihm auch bei normalen Menschen und im Verlaufe der Insulinbehandlung das Auftreten von Urobilinogen im Urin beobachtet wurde. Es haben sich indessen in jüngster Zeit die Fälle ge-

häuft, die für eine leberschädigende Wirkung des Synthalins sprechen. Szczeklich, Morawitz u. a. sahen bei einzelnen Patienten Leberschmerzen, teilweise verbunden mit Leberschwellungen auftreten, Adler teilt einen von Dr. Holzweissig beobachteten und einen eigenen Fall mit, bei denen während der Synthalinbehandlung ein Ikterus zum Ausbruch kam. Eine Klärung des Problems wurde von pathologisch-anatomischer Seite erstrebt. Experimentelle Prüfungen von Arndt — Müller — Schemann führten zu keinem greifbaren Resultat. Auch bei monatelang fortgesetzter Synthalinisierung konnten sie keine eindeutigen morphologischen Veränderungen als Ausdruck einer Zell- und Gewebsschädigung nachweisen. In der Leber fanden sich weder Fettstoffablagerung noch ikterisches Pigment, vor allem auch keine Anzeichen einer Hepatitis. Im Widerspruch zu diesen Ergebnissen stehen die Feststellungen Simolas, der bei seinen mit Synthalin behandelten Schafen und Kaninchen schon nach kurzer Zeit deutliche Entartungsprozesse in den Leberzellen nachweisen konnte. Auch Hornung[18]) vermochte nach 4 Wochen dauernder Synthalinverabreichung folgenden positiven histologischen Befund in der Leber der getöteten Tiere zu erheben: »fortgeschrittene regressive Veränderungen der Leberzellen, welche sich als parenchymatöse, fettige und vakuoläre Entartung äussern«. Die histologische Untersuchung des Magens, Duodenums, der Gallenblase und des Pankreas ergab keine pathologischen Veränderungen. — Bertram sieht auf Grund seiner klinischen Erfahrungen eine Leberintoxikation als erwiesen an. Er beobachtete in 4 Fällen heftige Schmerzen in der Lebergegend und erlebte es, dass eine Patientin nach 5 Monate langer Synthalingabe an Gelbsucht erkrankte und an einer akuten gelben Leberatrophie zugrunde ging. Auch über Nierenschä-

digungen wird in der Literatur berichtet. In vereinzelten Fällen hat man vorübergehend Albumen auftreten sehen. Frank äussert sich dazu in seinen letzten Veröffentlichungen, indem er erklärt, dass er selbst bei einer den Diabetes begleitenden Nierenaffektion nie das Erscheinen von Zylindern, überhaupt keine entschiedene Verschlimmerung des Nierenleidens beobachtet habe. Er empfiehlt aber bei Nephropathie möglichste Zurückhaltung in Darreichung und Dosierung.

Eigene Beobachtungen.

Aus unserem Krankenmaterial greife ich 3 verschiedene mit Synthalin behandelte Fälle heraus, die die wechselvolle Verträglichkeit und Wirkungsweise des Mittels erkennen lassen.

Fall 1.

R. W., 19 Jahre, Erdarbeiter.

Anamnese: Eltern und 7 Geschwister leben und sind gesund.

Seit Juni 1927 fühlte sich Patient anhaltend müde, auch litt er unter starkem Durstgefühl. Der Arzt stellte Zucker im Harn fest und überwies den Patienten dem Krankenhause.

Befund: 19 jähriger Mensch von mittelkräftigem Körperbau. Ernährungszustand ausreichend. Deutlicher Azetongeruch. Ausgedehnte Stomatitis; Zähne gelockert, teilweise kariös und von schwärzlicher Verfärbung. Zunge rissig und auffällig gerötet. Patellarreflexe nicht auslösbar. Eine spezialärztliche Augenuntersuchung ergibt beiderseits Katarakta diabetica.

Urin: Sacch. + (8,3 Prozent)
Azeton +
Azetessigsäure +

Blutzuckerspiegel 0,3 Prozent (die Bestimmung erfolgte nach der Tritationsmethode von Ivar Bang).

Nach 2 Hungertagen wurden noch 9,1 gr Harnzucker in der 24 stündlichen Menge ausgeschieden, der Butzucker betrug 0,19 Prozent. (Nüchternbestimmung). Dann folgte ein Buttertag (200 gr Butter, 100 ccm Sahne). Blutzucker 0,15 Prozent. Jetzt Uebergang zu Petrén'scher Kost (200 gr Fett, kohlehydratarmes Gemüse, 150 gr Sahne). Diese Kostform können wir auf Grund unserer Erfahrungen als ausgezeichneten Faktor in der Diabetestherapie, namentlich da, wo es sich um schwere Fälle handelt, warm empfehlen. In dem vorliegenden Falle wurde sie etwa 3 ½ Monate verabreicht, und zwar mit vorzüglichem Erfolge und ohne dass der Patient einen besonderen Widerwillen dagegen geäussert hätte. Der Blutzucker schwankte bei dieser Diät zwischen 0,13 bis 0,15 Prozent. Der Urin war zuckerfrei, gab aber noch eine positive Azetessigsäure-Probe. Mehrfache Verabfolgung von 25 mg Synthalin brachte die Säure zum Verschwinden Es wurden nun vorsichtig Zulagen zur Diät gegeben, und zwar nach dem Vorschlage Petréns mit 10 gr Brot beginnend, das jeden zweiten Tag um weitere 10 gr vermehrt wurde bis auf 50 gr. Hier zeigten sich bereits Zuckerspuren im Harn. Eine Kontrolle des Blutzuckers ergab den Wert von 0,21 Prozent. Jetzt wurde, hauptsächlich auf Grund des Blutzuckerbefundes zur Synthalindarreichung geschritten. In einen Zeitraum von 8 Tagen gelang es den Blutzuckerspiegel bis auf 0,09 Prozent zu senken, also Normoglykaemie zu erzielen. Die Diätzulagen wurden daraufhin gesteigert bis auf 100 gr Brot und 50 gr Eleisch. Der Harn blieb zuckerfrei, der Blutzucker schwankte zwischen 0,13 bis 0,14 Proz. Nach 14 Tagen Absetzung des Synthalins. Die tägliche Kontrolle des Blutzuckerspiegels ergab einen allmählichen Anstieg bis

auf 0,32 Prozent innerhalb 10 Tagen. Die Harnzuckermenge belief sich hierbei auf 61,2 gr. Ein neuer Synthalinturnus führte erst bei Verringerung der Brotmenge auf 50 gr (50 gr Fleisch wurde beibehalten) zur Aglykosurie und annährend normalem Blutzuckerwert. (0,13 bis 0,14 Prozent). Es war also offenkundig eine gewisse Verschlechterung der Toleranz zu verzeichnen, wie sie auch von anderer Seite wiederholt beobachtet werden konnte. Das Synthalin wurde noch etwa 2 Monate lang nach dem Schema der Autoren (25 mg, 50 mg, 25 mg, Pause) verabfolgt, da der Patient eine Insulinbehandlung ab lehnte. Dyspeptische Beschwerden wie auch andere Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet.

Schlussbefund: Harn frei von Zucker und Säuren. Patellarreflexe schwach auslösbar, Augenbefund unverändert, Gewichtszunahme von 49,5 kg auf 54 kg. Blutzucker 0,13 Prozent.

Patient fühlt sich wohl und ist wieder arbeitsfähig.

Fall 2.

Uebergang vom Insulin zur Synthalinbehandlung.

H. G., 60 Jahre, Hausvater.

Anamnese; Seit 9 Jahren zuckerkrank. Vor 4 Jahren Kur in Neuenahr. Vor 2 Jahren Krankenhausbehandlung wegen Furunkulose.

Patient klagt jetzt über schnürende Schmerzen in der Brust, besonders nachts, Atemnot und Juckreiz an der Kopfhaut. Fühlt sich sehr schlapp. Mässiges Durstgefühl.

Befund: 60 jähriger gebrechlicher Mann in schlechtem Ernährungszustande. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind schwach durchblutet. Künstliches Gebiss, da die Zähne infolge Lockerung nacheinander extrahiert werden mussten.

Herz: Zweiter Aortenton akzentuiert.
Lungen: o. B.
Nervensystem: Patellarreflexe schwach auslösbar, keine pathologischen Reflexe, Pupillen in Ordnung.
Urin: Sacch ⏀ bei 60 Einheiten Insulin pro die.
Azeton ⏀
Azetessigsäure ⏀.

Es wurde zunächst der Versuch unternommen bei der bisherigen Kostform (100 gr Kohlehydrate, 150 gr Fett, 1 gr Eieweiss pro kg Köpergewicht) sofort zur Synthalinbehandlung überzugehen. Dosierungsschema: 1. Tag 10 mg, 2. Tag 20 mg, 3. Tag 10 mg, 4. Tag Pause usw.

Am Ende der ersten Woche stieg der Blutzucker bei diesem Vorgehen auf 0,31 Prozent, Harnzucker 62,4 gr, Azeton und Azetessigsäure positiv. Die Verdoppelung der Synthalindosen (20 mg, 40 mg, 20 mg, Pause) führte nach Ablauf einer Woche zur Verminderung der Harnzuckerausscheidung auf durchschnittlich 32 gr pro die. Blutzuckerspiegel 0,21 Prozent. Da Patient die Nahrung verweigert, so werden zunächst 2 Hafertage verordnet, dann wiederum zur Insulininjektion zurückgegriffen. Nunmehr war eine Tagesdosis von 70 Einheiten erforderlich, um Zuckerfreiheit im Harn zu erzielen. Nachdem somit die plötzliche Umstellung auf Synthalin sich als unzweckmässig erwiesen hatte, wurde nach dem Vorschlage von Umber ein allmählicher Abbau des Insulins mit entsprechendem Ersatz durch Synthalin vorgenommen. Nach Ablauf von 14 Tagen konnte auf diese Weise die täglich zu injizierende Menge auf 20 Einheiten beschränkt werden. Die Synthalingabe wurde auf 50 mg, 25 mg, 50 mg, Pause, gesteigert. Der Blutzucker zeigte Werte von 0,15 bis 0,17 Prozent.

Nebenerscheinungen machten sich zeitweise sehr unangenehm bemerkbar und bestanden im wesentlichen in Appetitlosigkeit, Druck- und Völlegefühl in der Magengegend. Es war deshalb erforderlich, zuweilen längere Synthalinpausen einzuschieben, die durch höhere Insulindosen ausgefüllt wurden.

Nach viermonatlicher Bebobachtung befindet sich der Patient abgesehen von mässigem Gewichtsverlust in leidlichem Gesundheitszustand.

Fall 3

Undurchführbarkeit der Synthalinbehandlung wegen schlechter Verträglichkeit.

Frau R., 48 Jahre.

Anamnese: Mit 16 Jahen Gelenkrheumatismus und Endocarditis im Anschluss an Angina. Später Nephritis. Vor 4 Jahren Erkrankung an Diabetes. Seit Eintritt des Klimakteriums nervenleidend. Wird jetzt wegen Aufregungszuständen ins Krankenhaus eingewiesen,

Befund: Korpulente Frau von pastösem Aussehen. Psychisch sehr labil; redet ununterbrochen von ihrem Leiden.

Am rechten Unterschenkel befinden sich 2 etwa talergrosse sehr schmierig belegte Geschwüre.

Herz: Grenzen beiderseits erheblich verbeitert. Arythmia perpetua. Systolisches und diastolisches Geräusch über der Herzspitze.

Lungen: o. B.

Abdomen: Starkes Fettpolster. Leber überragt etwa 2 Querfinger den Rippenbogen,

Reflexe: Normal.

Urin: Eiweis +
Zuckér + (2,3 Prozent)
Azeton ⊕
Azetessigsäure ⊕

Blutzuckerspiegel 0,23 Pozent.

Nach anfänglicher Insulinbehandlung (30 Einheiten pro Tag) wurde ein vorsichtiger Versuch zur Umstellung auf Synthalin unternommen. Schon nach der zweiten Gabe von 10 mg klagte Patientin über Magenbeschwerden, Appetitlosigkeit und Kopfschmerzen. In der Hoffnung auf eine baldige Gewöhnung an das Mittel wurde mit der Zuführung geringer Dosen fortgefahren, doch die Klagen der Patientin mehrten sich von Tag zu Tag, so dass auf die weitere Medikation endgültig verzichtet werden musste.

Zum Schluss muss ich noch die letzten, sehr beachtenswerten Arbeiten Bertrams erwähnen. Hatten schon vorher, wie wir sahen, manche Tatsachen für einen andersartigen Angriffspunkt des Synthalins gegenüber dem Insulin gesprochen, so konnte Bertram in seinen Experimenten an Zuckerkranken in überzeugender Weise dartun, dass die Wirkungsweise des Synthalins in direktem Gegensatz zu der des Insulins steht. Durch Darreichung genügender Mengen von Atropin gelang es nämlich die Wirkung des Synthalins entweder vollkommen aufzuheben, oder wenigstens erheblich abzuschwächen. Damit bestätigte sich die Vermutung, wonach wir im Synthalin ein Parasympathicusgift, vor uns haben, das zur Ausbeutung des Insulins in der Bauchspeicheldrüse führt. Es wäre mit dieser Annahme auch die Tatsache in Einklang zu bringen, dass das Präparat in schwereren Fällen von Diabetes, wo die Reservekräfte des Pankreas schon weitgehend erschöpft sind, in den meisten Fällen vollkommen versagt.

Sollten die weiter in diesem Sinne geführten Nachprüfungen eine Bestätigung dieser Auffassung bringen, so wäre auch über das neue von den Entdeckern angegebene »Neo-Synthalin« trotz Verminderung der Nebenwirkungen von vornherein der Stab gebrochen. Denn nach der Auffassung von E. Frank steht das neue Mittel in Bezug auf seine Wir-

kung in keinem prinzipiellen Gegensatz zum Synthalin.

Wenn ich die bisher über Synthalin erschienene Literatur und unsere eigenen Erfahrungen zusammenfasse, so lässt sich sagen:

1. Das Synthalin ist imstande den Blutzuckerspiegel in einem Teil der Fälle beträchtlich zu senken; in leichten und mittelschweren Fällen von Diabetes mellitus gelingt es vielfach Normoglykaemie, oder wenigstens annähernd normalen Blutzucker mit Hilfe dieses Mittels zu erzielen. Es vermag etwa 30 bis 45 gr. Harnzucker zum Verschwinden zu bringen.

2. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht völlig geklärt, offenbar ist er jedoch von dem des Insulins verschieden. Mit grosser Wahrscheinlichkeit handelt es sich um eine Parasympathicuswirkung.

3. Die Verträglichkeit des Präparates ist unterschiedlich. Nebenwirkungen pflegen in mehr als der Hälfte der Fälle aufzutreten. Sie können zum Teil wirksam bekämpft werden. (Cholaktol, Decholin.)

4. Nach neueren Literaturberichten sind wiederholt Leberschädigungen im Anschluss an Synthalinverabfolgung nachgewiesen worden. Stepp bezeichnet allerdings diese Beobachtungen für vorläufig zweifelhaft in Uebereinstimmung mit Umber. Auch der Tierversuch liess einwandfreie Leberschädigungen nicht erkennen. Jedenfalls ist aber bei »verdächtiger« Leber und stärkerer Urobilinogenreaktion grösste Vorsicht am Platze.

5. Das Synthalin ist beim Diabetes gravis unwirksam, bei leichtem und mittelschweren Fällen gelingt es zwar scheinbar eine Besserung zu erzielen, doch wird sie auf Grund neuerer Forschungen nur vorgeteuscht.

6. Das Synthalin kann mit Rücksicht auf die Möglichkeit einer Leberschädigung und Erschöpfung der Bauchspeicheldrüse als Antidiabeticum nicht unbedingt empfohlen werden. Im Vordergrunde der

Diabetesbehandlung steht auch heute noch nach wie vor die Diätetik, die je nach Lage des Falles durch Insulingaben zu unterstützen ist. (Wahre Substitutions-Therapie.)

7. Ob höhere Homologe des Synthalins geringere toxische Wirkungen besitzen, bleibt abzuwarten. Stepp sagt: »Nebenwirkungen sind beim neuen Synthalin B sehr viel seltener.« Es wäre zweifellos für die Diabetestherapie ein grosser praktischer Fortschritt, wenn ein peroral wirkendes Präparat ohne schädliche Nebenwirkungen gefunden würde.

Zum Schlusse möchte ich mir erlauben, Herrn Prof. Dr. Hildebrandt für Ueberlassung des Themas und jederzeit bereitwilligst gewährten Rat, sowie Geheimrat Prof. Dr. Hirsch für freundliche Uebernahme des Referats und Unterstützung meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Petrén, Diabetes mellitus. Handbuch der gesamten Therapie. 1926.

2) E. Frank, Ueber eine synthetisch dargestellte Substanz mit insulinartiger Wirkung per os u. ihre Bedeutung für die Therapie des Diabetes mellitus, Verhandlungen der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. VI. Tagung 1927

3) Deusch, Ueber rektale Insulinapplikation. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Seite 336. 1926.

4) Kaufmann, Insulinartige Pflanzenextrakte. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 1926, Seite 450.

5) Frank-Nothmann-Wagner, Ueber synthetisch dargestellte Körper mit insulinartiger Wirkung auf den normalen und diabetischen Organismus. Klinische Wo. 1926, Nr. 45.

6) Frank-Nothmann-Wagner, Die Synthalinbehandlung des Diabetes mellitus. Deutsche Med. Wo. 1926, Nr. 49/50.

7) Bertram, Zum Wirkungsmechanismus des Synthalins. Deutsches Archiv für Klinische Medizin, 158. Band, 1. u. 2. Heft. Seite 76/97.

8) Stahl, Ueber extreme Hyperglykaemie und die Notwendigkeit der Blutzuckerbestimmung auch in der Praxis. Münch. Med. Wo. 1928, Nr. 15, Seite 647.

9) Jansen u. Baur, Klinische Erfahrungen mit Synthalin nebst Bemerkungen zum Mechanismus der Synthalinwirkung Münch. Med. Wo. 1927, Nr. 11, Seite 541.

10) Arndt-Müller-Schemann, Experimentelle Beiträge zur Frage der Synthalinwirkung. Klin. Wo. 1927, Nr. 48, Seite 2283/2287.

11) O. Fischer, Ueber Behandlung der Zuckerkrankheit mit Synthalin. Fortschr. d. Therapie 1927, Nr. 3.

12) Umber, Zur Synthalinbehandlung der Zuckerkranken. Deutsche Med. Wo. 1927, Nr. 27.

13) Ohly, Beitrag zur Dosierung und Indikationsstellung der Synthalinbehandlung in der Praxis. Fortschr. d. Therapie 1927, Band 20, Seite 718.

14) Mosler u. Feuereisen, Zur Indikation und Technik der ambulanten Synthalinbehandlung. Deutsche Med. Wo. 1927, Nr. 17.

15) E. Frank, Synthalin. Med. Klinik 1928, Nr. 15/16.

16) Morawitz, Unsere Erfahrungen mit Synthalin. Münch. Med. Wo. 1927, Nr. 14.

17) Nonnencruch, Diabetesbehandlung Münch. Med. Wo. 1927, Nr. 16. Seite 703.

18) Hornung, Synthalin und Leberschädigung. Klin. Wo. 1928, Nr. 2, Seite 69.

19) Petrén, Ueber die Gründe der diätetischen Behandlung des Diabetes, besonders des Diabetes gravis. Münch. Med. Wo. 1927, Nr. 27, Seite 1123.

Sonstige bei der Ausarbeitung benutzte Literatur.

1. Adam, Ueber Insulinersatz durch Synthalin bei bei schwerem Diabetes mellitus. Med. Klinik 1927, Nr. 32.

2. A. Biedl, Innere Sekretion. 2. Anflage, 2. Teil, 1913.

3. L. Blum, Neuere Untersuchungen über die Pathogenese und die Therapie des Diabetes mellitus. Die Deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrhunderts, herausgegeben von Prof. Dr. E. v. Leyden u. Prof. Dr. Felix Klemperer. 12. Vorlesung.

4. Curschmann, Synthalinbehandlung des Diabetes mellitus. Münch. Med. Wo. 1927, Nr. 16, Seite 702.

5. Dennig, Erfahrungen mit der Petén'schen Diabetesbehandlung. Münch. Med. Wo. 1928, Nr. 21, Seite 891.

6. E. Drost, Zur Frage der Beziehungen zwischen innerer und äusserer Sekretion des Pankreas. Archiv für Verdauungskrankheiten. Band 41 (1927) Heft 3/4.

7. v. Falkenhausen, Ueber ambulante Synthalintherapie. Deutsche Med. Wo. 1927, Nr. 18.

8. J. P. Frank, Spezielle Pathologie und Therapie. Seite 359 (1838).

9. K. Glaessner, Fortschritte auf dem Gebiete der Pankreaserkrankungen. Die Deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrh.

10. Grafe, Beiträge zur Kenntnis der Insulinwirkung. Verhandlungen der Deutsch. Gesellsch. für Innere Medizin 1925.

11. Grunke, Klinische Erfahrungen über Synthalinbehandlung des Diabetes. Die Therapie der Gegenwart 1927, Heft 3.

12. H. Hirsch, Kaufmann u. Heimann, Trosien, Ueber die Behandlung des kindlichen Diabetes mit Synthalin. Jahrbuch der Kinderkrankheiten und physischen Erziehung. Band 118, Heft 1/2.

13. Hirsch, Mamroth, Perlmann, Das synthetische Guanidinpräparat Synthalin in der ambulanten Praxis. Deutsche Med. Wo. 1927, Nr. 3.

14. v. Hoesslin, Pringsheim, Ueber die Ernährung von Diabetikern mit Polyamylosen. Münch. Med. Wo. 1927, Nr. 3, Seite 95.

15. Minkowski, Synthetische insulinähnlich wirkende Substanzen. Klin. Wo. 1926, Nr. 45.

16. Naunyn, Der Diabetes mellitus. Deutsche Klinik am Eingange des 20. Jahrh. 3. Band (1903)

17. Niermann, Das Obst in seiner Bedeutung für die Behandlung des Diabetes. Münch. Med. Wo. 1927, Nr. 25, Seite 10/48.

18. C. v. Noorden, Die Behandlung des Diabetes mellitus. Lehrbuch der Therapie Innerer Krankheiten. Herausgegeben von P. Krause u. C. Garré. Jena 1911, 6. Band.

19. C. v. Noorden, u. Isaac, Hausräztliche und Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit. Berlin 1925.

20. Salomon, Geschichte der Glykosurie. Leipzig 1871.

21. Stepp, W. Synthalinbehandlung des Diabetes mellitus n. Guleke, Pendzoldt, Stinzing. Handbuch VI. Aufl. 1928 Bd. VI.

22. Thannhauser, Die Probleme des Stoffwechsels im Wandel der Zeiten. Münch. Med. Wo. 1928, Nr. 2, Seite 76.

23. Weicksel, Ueber ambulante Diabetestherapie, insbesondere mit Synthalin. Der Prakt. Arzt 1927, Heft 8.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Otto Dehler, am 20. Juli 1902 als Sohn des Kaufmanns Hermann Dehler und seiner Ehefrau Wihelmine geb. Feldmann in Rossenbach Kr. Waldbroel. Von 1913 bis 1919 besuchte ich die Rektoratschule zu Waldbroel, dann das Realgymnasium zu Dbg.-Ruhrort, woselbst ich Ostern 1922 die Reifeprüfung bestand. Im S. S. 1922 und W. S. 1922/23 studierte ich in Bonn, vom S. S. 1923 bis W. S. 1924/25 in Tübingen, wo ich am Schluss des W. S. die ärztliche Vorprüfung bestand. Im S. S. 1925 studierte ich an der Universität Innsbruck, die letzten drei Semester verbrachte ich an der Medizinischen Akademie in Düsseldorf. Dort legte ich im Frühjahr 1927 das medizinische Staatsexamen mit Erfolg ab.